

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

55

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Xavier, Pierre, Marie BARBERET

Né le 25 Octobre 1933, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

Discussion à propos d'un cas atypique

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e

1961



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Xavier, Pierre, Marie BARBERET

Né le 25 octobre 1933 à Paris

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

Discussion à propos d'un cas atypique

--:-

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.

20/
12



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHEL (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur. (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DECOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANCON (L)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-PUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal N...
obstétricales	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (oh. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. (BUSSE (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J) (VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P)
Anesthésiologie	(CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch. (POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m.conf.
Bactériologie	(BOURLIERE (F) m.conf. (DENOIX (P) (MATHE (G) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBARD (G) (TUCHMANN-DUPLESSIS (H) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J)
Biochimie médicale	
Biologie médicale	
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	
Hématologie	
Histologie	

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R).
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophthalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.perm
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

MM.

Pathologie expérimentale	(PLAS (F) (RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) (BOUR (H) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (EUGE (A) (CASTAIGNE (P) m.conf. (CATINAT (J) (CONTAMIN (F) (COURY (C) (FREZAL (J) (HOUSSET (E) (LAROCHÉ (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (NICK (J) (PEQUIGNOT (H)m.conf. (ROYER (P) (WOLFROMM (R) (JOSEPH (R) (MANDE (R) (MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (LEVY (Melle J)pr.s.ch. (BOISSIER (J) (LECHAT (P) (PARROT (J)pr.s.ch. (DEJOURS (P) (GOUGEROT (L)m.conf. (KELLERSHON (KREIS (B) (PICHOT (P) (DUCHE (D) (DELBARRE (F) (CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A)m.c.agr. (GRELLET (M) (CHASSAGNE (P) (LAMOTTE (M) (QUENU (L)
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture	
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-phtisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
Clini- que chirg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
Clini- que médi- cale	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G).
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

A ma Famille,

A tous mes Amis.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.



A Monsieur B. MATHIEU de FOSSEY,
Attaché de Consultation du
Service du Professeur de GENNES,

En remerciement des con-
seils qu'il a bien voulu
nous donner.

A Monsieur M. SAMAMA,
Ancien Interne en Pharmacie des
Hôpitaux de Paris,
Chef du Laboratoire de coagulation
de la Clinique des Maladies du
Sang à l'Hôpital Broussais,

Pour l'aide qu'il nous
a apportée dans l'étude
de la diathèse hémor-
ragique.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les membres de mon
Jury de Thèse.

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

Discussion à propos d'un cas atypique

-:-



INTRODUCTION

-:-

Au fur et à mesure des progrès de la technique scientifique, médecine et pathologie dévoilent peu à peu leur très grande complexité. Il est ainsi possible de progresser chaque jour vers une connaissance meilleure des maladies déjà décrites, et de classification connue.

Mais ces perfectionnements permettent parfois également la découverte et la classification d'un nouveau syndrome, que la clinique et les examens qu'il était possible de mettre jusque-là en oeuvre, s'étaient révélés impuissants à démembrer.

C'est bien le cas de la maladie de Waldenström, suspectée dès 1944, et décrite en 1948 par l'auteur dont elle porte le nom. Il s'agit donc d'une maladie essentiellement neuve : son entité a pu être soupçonnée, et son diagnostic ne peut toujours être affirmé, qu'après avoir pratiqué des examens hautement spécialisés dans des laboratoires ultra-modernes.

Depuis sa description première elle a pris de plus en plus d'importance, et ceci essentiellement parce qu'elle pose des problèmes pathogéniques et nosologiques non encore résolus, maladie de système, se situant aux

confins des deux grands processus inflammatoire et néoplasique.

Nous avons entrepris dans ce travail d'en relater une nouvelle observation, car si un certain nombre de cas en sont désormais connus, il n'en est pas moins vrai qu'ils demeurent rares : on en retrouve au maximum 170 dans la littérature mondiale, dont moins de 30 en France.

D'autre part celui que nous rapportons présente des particularités cliniques et biologiques qui en rehaussent l'intérêt.

Auparavant nous allons voir dans quel cadre se situe la maladie de Waldenström, et ce qui en constitue la base fondamentale.

Nous étudierons rapidement ensuite, à la lumière des observations publiées jusqu'ici, quels sont les symptômes par lesquels elle se manifeste, et les perturbations humorales qui y sont attachées.

Puis nous relaterons notre observation, en tenant compte des problèmes qu'elle a soulevés, et en respectant le cheminement selon lequel s'est fait jour peu à peu le diagnostic.

Enfin sera évoquée l'étude pathogénique de la maladie, et les hypothèses qu'elle suscite.

CADRE DE LA MALADIE

-:-

La maladie de Waldenström fait partie du groupe complexe des dysglobulinémies essentielles, dont le myélome est le chef de file, tant par sa fréquence relative, que par sa description déjà ancienne faite par KAHLER à la fin du siècle dernier.

En étudiant un cas de dysglobulinémie en 1944, WALDENSTROM est étonné par le caractère spécial de l'hyperglobulinémie, dont la constante de sédimentation est très élevée, et par le type de prolifération cellulaire, qui se distingue nettement du plasmocyte. Il parle de "myélome sans myélome", et se demande s'il se trouve en présence d'un début atypique de myélomatose, ou au contraire d'une nouvelle maladie se caractérisant par une hyperglobulinémie essentielle particulière. En confirmation de cette dernière hypothèse, il apporte la description de six nouveaux cas en 1948.

C'est l'anatomopathologie qui, semble-t-il, met en évidence le caractère fondamental de cette maladie, à savoir l'infiltration lympho-réticulo-plasmocytaire qui envahit surtout la moelle, mais également beaucoup d'autres organes : les ganglions, la rate, le foie, le rein sont très fréquemment atteints. Des infiltrations du poumon, du sys-

tème nerveux, voire de la peau et même, dans un cas, de la muqueuse gastrique, ont pu être observées.

L'étendue de ce processus prolifératif fait penser qu'il s'agit donc d'une maladie de système, et dans ce cas du système lympho-réticulaire.

Les études cytologiques, et les progrès faits en cette matière grâce au microscope électronique, ont en effet montré que l'élément de cette infiltration, à savoir la cellule lympho-réticulaire de Rohr, présentait, entre autres, une particularité qui la différenciait nettement du lymphocyte, auquel elle ressemble tant, du point de vue morphologique.

Il s'agit d'un organe appelé "ergastoplasme", que l'on rencontre également dans les plasmocytes au cours de la maladie de Kahler, et de façon plus générale dans les cellules des glandes, telles que la prostate, la thyroïde ou la glande mammaire. On lui attribue une activité protéinoformatrice.

Ainsi donc se rapprocheraient ces deux maladies quant à leur structure, caractérisées toutes deux par une prolifération cellulaire, plasmocyte d'un côté, cellule lympho-réticulaire de l'autre, jouant dans les deux cas le même rôle de sécrétion conduisant à la dysglobulinémie.

Quoi qu'il en soit, nous en arrivons ainsi au second caractère majeur de la maladie. Celle-ci est d'ailleurs très communément désignée sous le nom de "Macroglobulinémie de Waldenström", mettant l'accent sur l'élément qui a permis son individualité.

L'ultracentrifugation, en montrant que l'hyperprotéïnémie était due, en la circonstance, à une protéine de poids moléculaire élevé (1.000.000 environ), a dégagé la maladie de Waldenström du groupe complexe des dysglobulinémies et, en particulier, de l'hypergammaglobulinémie du myélome.

Pratiquée sur un sérum normal, l'ultracentrifugation montre déjà l'existence de macromolécules, mais en faible quantité : deux pour cent environ de la totalité des protéines sériques, et dont on distingue deux variétés à l'immunoélectrophorèse $\alpha 2$ et $\beta 2$.

C'est cette dernière qui se trouve augmentée dans la maladie de Waldenström, atteignant des taux de vingt à soixante pour cent.

La question se pose d'ailleurs de savoir si l'on a affaire ici à une augmentation de cette macroglobuline physiologique elle-même, ou, au contraire, à une macroglobuline pathologique, qui se trouverait présenter les mêmes caractères immunoélectrophorétiques. Ce problème, bien que très avancé, n'est pas encore entièrement résolu. Disons seulement que des examens tels que la spectrographie aux ultraviolets, auraient montré sa nature pathologique.

D'autre part il ne suffit pas de mettre en évidence une augmentation importante de la $\beta 2$ -macroglobuline pour porter le diagnostic de maladie de Waldenström. Elle ne présente pas en effet un caractère de spécificité, et on peut quelquefois la rencontrer également au cours d'affections bien

connues. Telles sont la trypanosomiase, la splénomégalie africaine, la leucémie lymphoïde ou à plasmocyte, et les états cancéreux.

On parlera alors de "syndrome de Waldenström", puisque, par définition, la "maladie de Waldenström" est d'étiologie inconnue.

Ainsi donc infiltration lymphoréticulaire d'une part, et macroglobulinémie d'autre part, tels sont les deux éléments constituant actuellement le substrat fondamental de la maladie.

De nombreux arguments permettent de les rendre responsables, directement ou non, de toutes les autres perturbations humorales et des symptômes cliniques que nous allons maintenant étudier.

DESCRIPTION DE LA MALADIE

-:-

La maladie de Waldenström survient à un âge avancé de la vie. Jamais avant cinquante ans, elle se présente avec un maximum de fréquence au delà de soixante ans.

Elle atteint les sujets de sexe masculin dans la proportion des deux tiers des cas environ, et évolue par poussées successives pendant plusieurs années, donnant un tableau symptomatique de plus en plus riche.

Le début en est généralement insidieux et progressif, amenant le malade à consulter plusieurs mois après les premiers troubles. Certains de ceux-ci peuvent être considérés comme majeurs par leur fréquence et leur importance.

En premier lieu l'atteinte de l'état général sans température, avec asthénie s'aggravant progressivement, s'accompagnant d'une chute pondérale inquiétante, et dont une des causes principales est sans nul doute l'anémie, remarquable par la pâleur et le cortège de ses signes fonctionnels : dyspnée d'effort, tachycardie, précordialgie, aboutissant dans bien des cas à une insuffisance cardiaque.

En second lieu des troubles hémorragiques tenaces et récidivants. Minimes, ils atteignent avec prédilection les muqueuses, et, en particulier, épistaxis et gingivorragies sont d'une remarquable fréquence. L'examen du fond d'oeil montre également la constance des hémorragies rétinienues. Par contre des accidents plus graves, tels que hémoptisies, hématomèse ou melaena, sont très exceptionnels.

Tels sont les symptômes majeurs. Cependant des manifestations cliniques plus rares peuvent se voir du côté rénal avec azotémie, albuminurie, albumosurie, du côté pulmonaire avec épisodes infectieux récidivants ou traînants, du côté nerveux avec atteinte des nerfs crâniens, multinevrite, hémiplegie. La macroglobulinémie peut entraîner des troubles vasculaires des extrémités avec phénomène de Raynaud quand elle s'accompagne de cryoglobulinémie, et parfois des oedèmes des membres inférieurs sont constatés en l'absence d'insuffisance cardiaque ou rénale.

L'examen clinique révèle alors presque toujours l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, et bien souvent une légère splénomégalie et hépatomégalie.

Les ganglions hypertrophiés sont d'un volume modéré, indolores, sans périadénite, presque toujours superficiels. Parfois ils ont pu prendre une importance plus grande.

La splénomégalie est souvent retrouvée, mais elle reste modérée, seulement percutable. Une grosse hypertrophie est très rare.

Une hépatomegalie l'accompagne parfois, mais elle est minime.

Du point de vue radiologique enfin, on note pratiquement toujours l'absence de lésion osseuse, argument discriminatif précieux par rapport au myélome.

Dans les formes classiques on pense à une maladie sanguine telle que leucémie lymphoïde ou maladie de Kahler.

Mais la maladie peut revêtir à son début de multiples formes cliniques, surtout dans ses formes monosymptomatiques : forme anémique pure, forme hémorragique, nerveuse, rénale, ou encore oculaire avec simple baisse de l'acuité visuelle.

On risque alors de passer à côté des examens complémentaires indispensables : car, dans tous les cas, seuls ceux-ci pourront en effet évoquer, et peu à peu confirmer un diagnostic aussi rare.

Nous sommes amené ainsi à revenir sur l'infiltration lymphoréticulaire qu'une ponction sternale va mettre en évidence.

La moelle est en effet envahie par une prolifération de cellules mononucléées ne présentant pas apparemment de signe de malignité et mêlant des éléments lymphoïdes reticulaires et quelques plasmocytes. Cette prolifération est plus ou moins importante, mais s'accompagne toujours d'aplasie.

On sait que l'on a pu la retrouver dans de nombreux organes. Sur les coupes histologiques, accompagnant ces infiltrats cel-

lulaires, on remarque alors la présence de flaques et dépôts de substance prenant la coloration PAS + et qui représenteraient la précipitation des macromolécules protéiques, confirmant ainsi l'origine de ces dernières.

De même que le plasmocytome de la maladie de Kahler, la prolifération lymphoréticulaire reste fixée à la moelle : on n'assiste en effet pratiquement jamais à un essaimage sanguin d'allure leucémique. La formule blanche est normale, dépassant rarement douze mille globules blancs ; parfois elle est inversée montrant une lymphocytose prédominante. Par contre l'anémie normo-ou hypochrome est constante.

De tels faits ont pu faire porter le diagnostic de cryptoleucose lymphoïde, mais la macromolécule, de par ses effets, et de par sa présence elle-même dans le serum, doivent rapidement révoquer un tel diagnostic.

Nous en arrivons ainsi aux perturbations humorales dont elle porte la responsabilité.

La vitesse de sédimentation est considérablement accélérée atteignant facilement les chiffres de 120 à 140 millimètres dès la première heure.

Le dosage des protides totaux est élevé, supérieur à 100 g par litre, l'augmentation portant sur les globulines alors que l'albumine est diminuée.

L'électrophorèse sur papier montre toujours une tache supplémentaire, aussi dense

que l'albumine, qui migre habituellement comme les γ -globulines.

La réaction de Sia est positive.

La courbe de Sandor et Vargne, ou courbe d'insolubilité des euglobulines en fonction du pH, est très particulière : son sommet est trois fois plus important qu'à l'ordinaire et il est asymétrique, présentant un double contour.

L'immunoélectrophorèse montre l'accentuation importante du trait correspondant aux macroglobulines. Ce n'est qu'après avoir effectué ce minimum d'examen, que l'on pourra envisager l'ultracentrifugation du sérum.

Cette dernière operation est en effet extrêmement coûteuse et difficile, nécessitant un travail de trois jours de la part de quelques laboratoires très spécialisés.

On comprend avec quel soin il faut donc sélectionner les sérums. Mais seule l'ultracentrifugation va démontrer, de façon absolument certaine, la présence de la macroglobuline.

Le syndrome humoral qui conduit à l'ultracentrifugation n'est cependant pas toujours aussi nettement perturbé.

Dans un quart des cas le taux des protides est inférieur à cent grammes, et descend parfois au-dessous de quatre vingt grammes.

S'il existe toujours un constituant supplémentaire à l'électrophorèse sur papier, dans certains cas sa mobilité peut se situer

en α et β .

La réaction de Sia peut être négative.

La courbe de Sandor et Vargne n'est pas caractéristique dans un quart des cas. Enfin la lecture de l'immunoélectrophorèse, toujours délicate, peut dans certains cas être particulièrement ardue.

Quoi qu'il en soit, s'il s'agit d'une maladie de Waldenström, tous ces examens étant effectués, l'ensemble de leurs perturbations, placé dans le contexte clinique, sera toujours assez caractéristique pour nécessiter l'ultracentrifugation, et mener ainsi au diagnostic.

HISTOIRE CLINIQUE DU MALADE

- : -

Monsieur B. GEO..., âgé de 51 ans, exerçant la profession de magasinier, est adressé dans le service par son médecin traitant pour epistaxis, gingivorragies et asthénie. Il entre à l'hôpital le 25 avril 1960.

Antécédents

Pas de maladie particulière dans l'enfance. En 1950 tuberculose à forme pseudo-grippale. Le malade est alors hospitalisé six mois à Claude Bernard, puis il fait huit mois de sanatorium avant de reprendre son travail. Le traitement consiste en streptomycine, rimifon et P.A.S. à l'hôpital, puis rimifon seul pendant deux mois au sanatorium.

Les lésions régressent et se stabilisent très rapidement, la surveillance clinique et radiologique étant régulière chaque année.

A noter de plus une certaine tendance éthylique et de vagues troubles dyspeptiques chez ce sujet qui a exercé récemment, pendant quelques années, une profession de représentation dans les débits de boisson.

Histoire actuelle

Le début clinique de la maladie remonte en fait à plus d'un an, vers la fin de 1958, et se traduit alors par un seul symptôme : des epistaxis.

D'abord minimales, ils n'entraînent aucun trouble de l'état général. Mais peu à peu ils se rapprochent et s'accroissent, survenant volontiers par période. Enfin, dans les derniers mois, ils récidivent chaque jour.

Une asthénie s'installe un peu plus tard. Très nette depuis six mois, elle est intense depuis un mois, interdisant tout effort, nécessitant l'arrêt du travail.

Elle s'accompagne d'un amaigrissement de 12 kgs en un an (70 kgs début 1959, 58 actuellement) - et ceci sans anorexie.

Ce n'est qu'en mars 1960, soit plus d'un an après les epistaxis, que surviennent des gingivorragies, avec léger purpura et pétéchies disséminées essentiellement sur la partie supérieure de la face antérieure du thorax et à la face antérieure du cou. Il disparaîtra en vingt jours.

Tels sont les symptômes qui amènent l'hospitalisation. Il n'y a pas d'autre trouble, et notamment l'apexie est de règle.

Examen clinique

A cette date l'examen clinique montre un malade visiblement fatigué, au teint un peu grisâtre. Existence de varicosités faciales,

avec télangiectasies et léger subictère conjonctival.

L'abdomen est augmenté de volume, avec circulation collatérale latéro-sus-et sous-ombilicale, sans ascite.

La rate est perceptible, et la palpation réussit à percevoir son pôle inférieur lors des inspirations profondes.

En fait il existe surtout une hépatomégalie considérable. Le foie déborde d'une main et demie le rebord costal. Il est perçu jusque dans l'hypocondre gauche. Sa consistance est ferme, sans être dure. Son bord inférieur est tranchant, sa surface grenue. Il va s'hypertrophier encore davantage pour devenir véritablement énorme, et il atteindra deux mois plus tard la fosse iliaque droite.

La palpation des aires ganglionnaires montre de petits ganglions axillaires, sous-maxillaires et épitrochléens, assez durs, sans périadénite, indolents. Les autres territoires sont normaux.

A l'examen cardio-vasculaire le coeur est régulier, un peu rapide. Pas de souffles. Eclat du second bruit du foyer pulmonaire. Tension artérielle 10,5-6,5. Les artères se montrent un peu dures et artério-scléreuses.

Rien n'est à signaler au niveau de l'appareil pleuro-pulmonaire, si ce n'est quelques sons crépitants congestifs des deux bases.

Valeur globulaire = 0,98

2°- La valeur globulaire est considérablement accélérée à plus de 150 millimètres dès la première heure.

3°- L'urée sanguine est normale à 0,25.

4°- L'examen d'urine montre une légère albuminurie.

5°- La diathèse hémorragique est anormale avec allongement du temps de coagulation. Nous en reparlerons.

6°- A l'examen du fond d'oeil, les dilata-tions veineuses sont particulièrement importantes.

7°- Le taux des protides est considérablement augmenté à 150 g par litre, albumine et globuline n'étant pas séparables.

Le cholestérol total est abaissé à
0,60 g esterifié = 0,40 g

$\frac{E}{T} = 66$ p.cent

8°- Les autres tests hépatiques sont par contre normaux si ce n'est le "Kunkel zinc" dont l'augmentation est la traduction de l'hyperglobulinémie, donnant lieu à un "faux test hépatique".

• Thymol	3 unités Vernes
• Hanger	+
• Red colloïdal	+++
• Kunkel zinc	130 unités Vernes
• Kunkel phénol	9 " "

Test Bromo-sulphone-phtaléine

- 15 minutes après injection	13 p.cent de rétention
- 45 minutes " " "	13 p.cent de rétention

Résultat sous réserve étant donné la légère viscosité du sérum.

Galactosurie :

Seul le premier échantillon urinaire, recueilli à dix heures, montre la présence de galactose.

Cette hyperprotéïnémie considérable est alors précisée par une électrophorèse sur papier, une électrophorèse par la méthode de Tisélius et enfin une immunoélectrophorèse.

1) L'électrophorèse sur papier montre la présence d'une fraction gamma-globuline extrêmement importante, la fraction albuminique étant légèrement diminuée, les autres fonctions augmentées.

2) L'électrophorèse par la méthode de Tisélius donne les chiffres suivants :

albumine	11 p.cent	- mobilité	6,9
globuline :			
α_1	2 p.cent	"	5,8
α_2	4 p.cent	"	4,6
β	4 p.cent	"	3,4
Pic γ	79 p.cent	"	1,6

$$\text{Rapport } \frac{A}{G} = 0,12$$

3) L'immunoélectrophorèse. La lecture donne les résultats suivants :

légère précipitation de la gélose
trait léger de gamma-globuline
trait intense correspondant à la globuline
de mobilité (β_2 -macroglobuline.

Le résultat de ces examens avec taux de protide à cent cinquante grammes, dont l'augmentation est due à la présence d'un élément migrant dans la fraction gamma à l'électrophorèse, s'accompagnant d'une vitesse de sédimentation très accélérée, alors que les tests hépatiques sont pratiquement normaux, fait abandonner le diagnostic de cirrhose éthylique, et conduit à celui d'une dysglobulinémie qui, seule, peut donner des perturbations aussi considérables.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

Trois diagnostics sont alors envisagés et discutés.

- la maladie de Kahler
- la cirrhose avec hyperglobulinémie
- la maladie de Waldenström.

I°- La maladie de Kahler

Nous avons déjà montré les analogies de la maladie de Kahler et de la maladie de Waldenström, se traduisant toutes deux par une prolifération cellulaire et une hyperprotidémie.

Mais, comme nous le disions, dans le premier cas il s'agit d'une prolifération plasmocytaire avec hypergammaglobulinémie. Dans le second, d'une prolifération lymphoréticulaire avec macroglobulinémie.

Parfois cependant, le diagnostic entre ces deux affections est difficile. Il existe en effet des cas de transition, et le myélome peut s'accompagner, par exemple, de macroglobulinémie.

En fait il a été ici rapidement éliminé.

- D'une part des radiographies complètes de tout le squelette n'ont pu mettre en évidence aucune lésion ostéolytique.

- Mais surtout la ponction médullaire, sans pour autant être normale, ne montre pas l'existence de plasmocytome voici son résultat :

Polynucléaires	neutrophiles	16	
	éosinophiles	0	
	basophiles	0	
Métamyélocytes	neutro	8,5	
	éosino	0	
	baso	0	36 p. cent
Myélocytes	neutro	10	
	éosino	0	
	baso	0	
Promyélocytes		1	
Myéloblaste		0,5	
Lymphocytes		40	
Monocytes		2	
Plasmocytes		3	
Mégacaryocytes nombreux			48,5 p. cent
Cellules pathologiques		0	
Cellules réticulaires		3,5	
Erythroblastes acidophiles		6	
	polychromatophiles	6	
	basophiles	3,5	15,5 p. cent

En conclusion la moelle est riche avec infiltration lymphe-réticulaire.

2°- Cirrhoses avec hyperglobulinémie

Elles ont été étudiées en particulier par CATTAN et collaborateurs. Ces auteurs ont publié quatre observations de cirrhose hépatique et splénomégaly d'étiologie inconnue, avec hyperprotidémie, augmentation du trait correspondant à la β_2 -macroglobuline à l'immunoélectrophorèse, et même présence de lymphocytose.

Elles se différencient cependant de la nôtre. Dans les quatre cas il s'agit de femmes, chez lesquelles notamment les tests hépatiques sont considérablement perturbés. Le Mac Lagan n'est jamais inférieur à cinquante unités Vernes et atteint dans un cas cent cinquante unités Vernes. Le test de Hanger est très positif : plus de trois croix.

Enfin la cirrhose est confirmée dans un cas par ponction-biopsie.

La laparoscopie pratiquée un mois après l'entrée de notre malade, dont les tests hépatiques sont normaux, va définitivement éliminer ce diagnostic. En voici le compte rendu :

"Foie débordant de sept à huit centimètres le rebord costal. Son aspect n'est pas du tout celui d'une cirrhose banale.

La surface est parfaitement lisse, sa couleur n'est pas claire, mais généralement foncée, avec un piqueté variable, blanchâtre, rougeâtre. Dans l'ensemble aspect marbré.

Le foie a une consistance très ferme ; la vésicule est volumineuse, de couleur et de

tension normales, indolore au palper. La circulation collatérale est importante en transillumination.

Par contre pas de développement anormal des veines du ligament rond, du ligament falciforme, et de l'épiploon.

Pas d'ascite.

Conclusion : gros foie, très ferme, lisse, marbré : "cet aspect ne permet pas d'évoquer le diagnostic de cirrhose".

Disons de suite que la biopsie pratiquée à cette occasion viendra confirmer la laparoscopie.

Aucune lésion de cirrhose ne sera constatée sur les coupes.

3°- Reste la Dysprotidémie de type Waldenström

C'est ici que nous inscrivons les derniers examens complémentaires.

- La réaction de Sia est très positive (+++)
- La Formol-gel-réaction immédiate.
- La fiche réticulo-endothéliale de Vargnes montre une courbe dont le sommet est régulier mais atteint le chiffre de cent cinquante unités Vernes, alors que celui de la courbe normale n'atteint pas cinquante unités Vernes.
- Enfin l'ultracentrifugation, dont le résultat ne parviendra que deux mois plus tard, décèle cinq constituants dont voici la vitesse de sédimentation en unité Sveberg

S_1	= 4,4	Dans les conditions suivantes :
S_2	= 7,1	concentration : 1/20
S_3	= 15,6	tampon : phosphate
		pH du tampon 7,35
S_4	= 22	Température d'expérience : 19°67
S_5	= 29	Epaisseur de la cellule : 12
		Vitesse de régime t/minute 59.780

Tout l'ensemble de ce tableau fait conclure qu'il s'agit bien d'une maladie de Waldenström. Nous avons à notre disposition, pour le prouver, des arguments cliniques, biologiques, anatomopathologiques et pathogéniques.

DIAGNOSTIC POSITIF

:-

I - ARGUMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

- La maladie survient généralement chez l'homme à un âge avancé.

Son début est insidieux et progressif avec petites hémorragies répétées sous forme d'epistaxis, de gingivorragies avec atteinte de l'état général, asthénie et amaigrissement.

Telle est la description que nous faisons des symptômes majeurs par leur fréquence et leur importance.

On constate qu'ils ouvrent la scène dans notre cas et conduisent à l'hospitalisation.

- On retrouve également la présence des adénopathies superficielles, n'atteignant que quelques territoires, présentant les caractères habituels, avec splénomégalie très modérée.

Un prélèvement ganglionnaire axillaire est d'ailleurs effectué, donnant sur les coupes le résultat suivant :

"Dysplasie lymphoïde avec néolymphopoïèse périganglionnaire, en faveur du diagnostic

de lymphomatose".

- Les radiographies osseuses de l'ensemble du squelette ne montrent aucune lésion ostéolytique, ce qui est habituel.

- L'examen du fond d'oeil est très fréquemment perturbé au cours de la maladie de Waldenström, et il fait partie des investigations à entreprendre systématiquement. Des hémorragies, exsudats et tortuosités veineuses sont observés, l'ensemble pouvant être assez caractéristique pour constituer ce que l'on a pu appeler "le fond d'oeil dysproteïnémique".

L'ophtalmologiste a constaté de telles lésions chez notre malade, comme en témoigne le compte rendu suivant :

"J'ai cherché un arrêt ou une fragmentation du courant sanguin dans les vaisseaux conjonctivaux sous l'influence du froid. Le résultat n'a pas été suffisamment net pour qu'on puisse parler de cryoglobulinémie. Je n'ai d'ailleurs pas pu observer au fond d'oeil cette fragmentation qu'on peut obtenir par simple pression au niveau du globe dans toutes les dysglobulinémies : La raison en est ici que les lésions du fond d'oeil sont trop importantes, et les veines particulièrement dilatées".

- L'atteinte rénale est également fréquente. Des infiltrations lymphoïdes ont pu être observées sur les coupes histologiques, s'accompagnant de signes de glomérulonéphrose due à la toxicité probable de la macroglobuline.

De même que l'on parle de rein myélomateux, de même existerait un rein de macroglobulinémie.

Cette atteinte est souvent mise en évidence à l'occasion d'un examen systématique. Elle se traduit par une azotémie un peu élevée, une augmentation des hématies et des leucocytes urinaires, rarement la présence de cylindres granuleux.

Enfin par la protéinurie. C'est cette donnée qui signe l'atteinte rénale dans notre cas. En effet l'urée est normale à 0,25, il n'y a pas d'hématie ni de cylindre et seulement 200 leucocytes/minute au compte d'Addis.

Par contre il y a présence d'albumine et en particulier d'albumose de Bence Jones, que l'on rencontre, selon KAPPELER, dans quatorze pour cent des cas.

De plus l'intéressante électrophorèse urinaire, après concentration des urines par dialyse, a montré que l'on retrouvait une représentation des protéines sériques du malade et notamment de la fraction des gammaglobulines.

Ceci a déjà pu être observé dans quelques rares cas.

On peut donc dire à coup sûr que les lésions glomérulaires sont importantes.

- L'exploration biologique de l'hémostase et de la coagulation a été particulièrement poussée, compte tenu des incidents hémorragiques présentés par le malade, d'une part, et de la connaissance de troubles de la cra-

se sanguine déjà décrits dans cette maladie, d'autre part.

Ces examens présentent d'autant plus d'intérêt que l'origine exacte de ces troubles est encore mystérieuse.

Voici les résultats qui ont été ici obtenus :

1°- La résistance capillaire a été pratiquée à différentes reprises, la première fois en avril 1960 puis en novembre et en décembre. Le signe du brassard, ainsi que le signe de la ventouse, ont toujours été négatifs.

2°- Le nombre des plaquettes a toujours été normal, autour de 300.000 par millimètre cube.

La morphologie sur lame, l'agglutinabilité, la rétraction du caillot ont toujours été normaux.

3°- Le temps de saignement a été trouvé fortement allongé le 29 avril (supérieur à 12 minutes, oreille droite seulement). Il a été retrouve normal à deux reprises en novembre et une troisième fois en décembre où il est à 4 minutes trente.

4°- Le temps de coagulation en tube a toujours été sensiblement normal, mais il existe une hypocoagulabilité marquée au test de tolérance à l'héparine et au thrombo-dynamogramme.

- Test de tolérance : 20 minutes contre
10 minutes

- Thrombo-dynamogramme :

$r + k = 40 \text{ à } 46 \text{ mm}$, c'est-à-dire 20 à 23

minutes au lieu de 10 à 12 minutes.

Le taux de fibrinogène était normal au mois d'avril à 2,5 et 3,4 g. Il était par contre modérément abaissé à 1,80 g en novembre. En décembre il est à 2,50 g, restant donc un peu au-dessous de la moyenne.

Le bilan de recherche concernant la fibrinolyse est parfaitement négatif : absence de redissolution du caillot plasmatique ou sanguin en 48 heures à 37°. Le test sensibilisé par dilution ne montre pas de fibrinolyse anormale (Technique de Mac Farlan).

Le temps de Quick, fréquemment recherché, est constamment perturbé, voisin de 50 p. cent. Plusieurs bilans ont été pratiqués : ils montrent que l'atteinte porte de façon à peu près égale sur tous les facteurs.

- . Pro-accélélerine 50 à 55 p.cent
- . Pro-convertine + facteur Stuart 45 à 65 p.cent
- . Prothrombine vraie 60 à 65 p.cent

La consommation de la prothrombine à l'aide de trois techniques différentes (Owren, Soulier, Samama) est rigoureusement normale.

5°- Le test de génération à la thromboplastine est néanmoins modérément perturbé. Il existe en particulier un trouble modéré du test plasmatique et du test sérique lié peut-être au déficit en pro-accélélerine et en facteur Stuart.

Le dosage des facteurs antihémophiliques n'a pas été pratiqué.

6°- Exploration thrombodynamographique

Elle a été pratiquée à quatre reprises.

a) le 27 avril

r =	26	millimètres
k =	15	"
a =	50	"

Le taux de fibrinogène et les plaquettes étaient normaux le jour de cet examen.

b) le 3 et le 7 novembre

Les chiffres de ces deux examens étaient très voisins.

r =	25	mm
k =	16	"
a =	46	"

Le nombre de plaquettes était alors normal, mais le taux de fibrinogène modérément abaissé : 1,80 g.

c) la quatrième fois le 28 décembre

r =	22
k =	16
a =	49

avec plaquettes normales et fibrinémie à 2,5 g.

Il existe donc à la thrombodynamographie

- une hypocoagulabilité : allongement des constantes r et k.
- une diminution modérée mais constante de l'amplitude maxima, sans rapport direct avec le nombre des plaquettes et le taux de fibrinogène.

Ces faits peuvent s'expliquer à l'heure actuelle de deux façons :

1°- une atteinte fonctionnelle des plaquettes.

Or le test direct d'activité thrombodynamographique des plaquettes, qui consiste à introduire un nombre constant de plaquettes à tester dans un plasma substrat normal déplaqueté, est normal à deux reprises.

La bonne rétraction du caillot en constituait déjà un signe moins précis, ainsi que l'absence de trouble de la consommation de la prothrombine.

2°- Une déficience qualitative du fibrinogène.

On sait que des anticoagulants pathologiques inhibant la conversion du fibrinogène en fibrine ont été décrits.

Le rôle de la viscosité du sérum a d'autre part été invoqué. Elle se trouve d'ailleurs particulièrement augmentée dans notre cas : la viscosité du sang total hépariné au viscosimètre de Hess atteint 26 (normal = 5).

Il est possible que cet abaissement modéré de l'amplitude, soit en rapport avec l'un de ces phénomènes. Néanmoins, le temps de thrombine normal devrait permettre d'éliminer la première éventualité.

En conclusion on peut donc formuler l'hypothèse d'un trouble du facteur de stabilisation de la fibrine, dont on sait qu'il influence l'amplitude maxima des diagrammes au même titre que les plaquettes et le fi-

brinogène.

Par ailleurs nous verrons qu'il n'y a pas d'atteinte hépatique semblant pouvoir être à l'origine d'un allongement du temps de Quick. Cet allongement reste donc inexpliqué, d'autant qu'il n'existe pas de fibrinolyse.

- Face à ce tableau si évocateur, tant par le nombre de ses constituants que par leur richesse respective, l'étude du sérum et des protéines sanguines va apporter un argument décisif : tous les examens pratiqués vont venir à l'appui du diagnostic.

La vitesse de sédimentation est à 155 millimètres dès la première heure.

La formol-gel-réaction est immédiate.

La courbe de Sandor et Vargnes ne présente pas de double contour, mais elle montre cependant une augmentation importante de la précipitation des euglobulines en fonction du pH.

La réaction de Sia est très positive : (+++).

Cette réaction simple consiste à laisser tomber dans cinq centimètres cubes d'eau distillée une goutte de sérum. Celle-ci reste normalement inapparente, se mélangeant à l'eau. Si la goutte floccule la réaction est positive. Elle est très positive lorsque la floculation est importante, la goutte tombant alors au fond du tube en deux ou trois secondes. Or une telle positivité n'a pratiquement été retrouvée que dans la maladie de Waldenström. Elle est présente dans notre cas.

- La globuline, responsable de l'augmentation considérable du taux des protides, migre à l'électrophorèse comme une γ globuline et, à l'immunoélectrophorèse, elle précipite selon le trait des β_2 -macroglobulines.

- Enfin l'ultracentrifugation va affirmer la présence de constituant lourd. Si en effet seules sont considérées comme macroglobulines celles dépassant quinze unités Svedberg, comme cela est admis actuellement avec Waldenström lui-même, on constate la présence dans notre cas de trois protéines migrant avec les vitesses respectives de 15,6 ; 22 et 29 unités Svedberg.

Le Centre National de la Recherche Scientifique, qui a pratiqué cet examen, n'a pas donné de pourcentage, car l'approximation en aurait été ici trop grande.

o

II - ARGUMENTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Seule l'hépatomegalie considérable, qui constitue ici, de beaucoup, la donnée essentielle de l'examen clinique n'entre plus dans ce que l'on observe habituellement.

C'est alors dans le cadre de la maladie de Waldenström que l'on s'efforce de l'expliquer, et l'on fait notamment appel à la possibilité d'un adénocancer ayant entraîné une macroglobulinémie, ou encore, et surtout, d'un adénocancer survenant au cours de la

maladie de Waldenström.

OLMER a en effet rapporté en 1957 l'observation d'un homme de 55 ans, qui était soigné pour une maladie de Waldenström authentique depuis huit ans, et dont l'état s'est brutalement aggravé avec apparition d'une hépatomégalie jusque-là inexistante, la mort survenant en six mois.

Or les examens histologiques post mortem ont montré qu'il s'agissait d'un adénocarcinome du foie et l'auteur en tire des réflexions sur les relations possibles entre maladie de Waldenström et manifestations cancéreuses : la maladie de Waldenström ne serait-elle pas susceptible de favoriser ou même de déclencher un cancer ?

On connaît en effet un certain nombre de manifestations cancéreuses au cours de cette maladie : cancer laryngé, cancer gastrique, cancer du poumon, cancer rectal, et d'autres encore ont pu être observées.

Mais existe-t-il véritablement une relation entre les deux ? Ne s'agit-il pas plutôt d'une simple coïncidence, comme sembleraient le démontrer les statistiques, si l'on prend soin de considérer que la maladie de Waldenström survient à un âge avancé ?

Quoi qu'il en soit le problème de cette hépatomégalie ne put être résolu que par la biopsie du foie.

Ce ne fut pas sans de longues hésitations, et après une préparation minutieuse du malade, que l'on se décida à la pratiquer. Vu

les troubles de la crase sanguine, les risques hémorragiques sont en effet dans ces cas loin d'être minimes et doivent toujours inciter à la plus grande prudence.

L'importance de cet examen est très grande et nous la transcrivons in extenso :

"Important fragment hépatique, dont l'architecture est peu remaniée (en particulier il n'existe pas de cirrhose).

La particularité essentielle est représentée par la présence, dans les espaces portes, de très nombreux éléments mononucléés, réalisant une prolifération très dense de type leucosique. Il s'agit de cellules grossièrement lymphocytoïdes, à chromatine un peu irrégulière, par mottes séparées, à cytoplasme mince, discrètement basophiles. Certains de ces éléments tendent vers un aspect réticulaire.

Il existe d'assez nombreuses mitoses typiques. On note, dispersés dans cette prolifération mononucléée assez homogène, quelques plasmocytes typiques et de très rares polynucléaires.

Les capillaires des espaces portes sont d'autre part dilatés, partiellement remplis par une substance albumineuse, évoquant ce qu'on observe habituellement dans les macroglobulinémies. Les capillaires radiés eux-mêmes sont un peu dilatés, avec des dépôts de même type. Ils contiennent d'assez nombreux éléments mononucléés, analogues à ceux constatés dans les espaces portes.

Les hépatocytes sont normaux, parfois un

peu granuleux, avec de très rares images de stéatose!"

Tel est le compte rendu de l'anatomopathologiste, qui conclut en observant que cet ensemble lésionnel peut permettre d'évoquer le diagnostic de Maladie de Waldenström.

Ainsi donc l'importante hépatomégalie ne semble due qu'à la maladie elle-même, sans cirrhose ni cancer. Il s'agit là d'un fait très rare. Moins de dix cas en ont été rapportés et encore l'hépatomégalie était-elle alors associée à une splénomégalie elle-même importante.

Si l'on tient compte de l'étude médullaire et du résultat du prélèvement ganglionnaire axillaire, on voit que la prolifération lympho-réticulaire a été mise ainsi en évidence en trois endroits différents : moelle, adénopathie et foie.

Les études anatomopathologiques viennent donc confirmer avec force le diagnostic de Maladie de Waldenström.

o

III - ARGUMENTS PATHOGENIQUES

Enfin il s'agit bien d'une maladie de Waldenström et non pas du simple syndrome de macroglobulinémie.

En effet les signes caractéristiques de la maladie ont débuté depuis plus d'un an de

façon insidieuse, se traduisant au début par de simples epistaxis, alors que le sujet était en parfait état général.

Peu à peu les troubles se sont accentués, mais à l'heure actuelle encore aucune étiologie n'a pu être mise en évidence et notamment il n'y a ni cirrhose du foie, ni lésions cancéreuses.

Or la maladie de Waldenström est bien d'étiologie inconnue, ceci entre dans sa définition même.

Dans quel cadre nosologique faut-il donc la faire rentrer ? S'agit-il d'un processus inflammatoire ou néoplasique ?

Ces deux théories sont actuellement défendues et elles ont toutes deux pour elles des arguments valables.

S'il s'agit d'un processus néoplasique, comme le pense cependant le plus grand nombre, il ne faut pas s'étonner que les effets déployés en vue d'en retrouver une étiologie restent vains, puisque, d'une façon générale, la cause du cancer est encore inconnue.

Mais la longue évolution de la maladie et l'aspect non malin des éléments cellulaires sont alors remarquables.

EVOLUTION ET THERAPEUTIQUE

-:-

L'évolution de la maladie de Waldenström aboutit malheureusement encore constamment à la mort, mais son pronostic est cependant moins immédiatement grave que celui du myélome ou du cancer.

On a pu distinguer des formes d'évolution subaiguë, d'autres d'évolution plus rapide donnant d'emblée un tableau symptomatique très riche. En fait la maladie évolue surtout par poussées successives plus ou moins rapprochées, mais s'étendant toujours sur plusieurs années.

La thérapeutique réside essentiellement à l'heure actuelle dans les transfusions sanguines, qui luttent contre l'anémie, et dans les corticoïdes, qui semblent avoir dans certains cas une action favorable sur le déroulement de la maladie, sans en entraîner pour autant la guérison proprement dite.

C'est ce traitement que reçoit notre malade dès la fin du mois de juin à raison de 30 milligrammes de cortancyl par jour associés à six comprimés de chloraminophène et enfin une couverture de rimifon à raison de huit comprimés par jour. On assiste alors

à une amélioration importante de l'état général. L'asthénie disparaît progressivement. La courbe du poids se stabilise. On constate même une légère régression du volume du foie.

A la mi-juillet on arrête le traitement par chloraminophène et l'on continue seulement le cortancyl. C'est sans nul doute ce dernier qui est responsable de l'amélioration obtenue. En effet celle-ci continue à se poursuivre et devient telle qu'elle autorise la sortie de l'hôpital au début du mois d'août avec traitement d'entretien par cortancyl et rimifon.

Le malade entre de nouveau à l'hôpital au début du mois de septembre avec température à 39°, toux, expectoration et asthénie importante.

Des radiographies pulmonaires montrent une reprise de la tuberculose avec images infiltratives et excavées de tout le champ pulmonaire gauche et une atteinte plus discrète pulmonaire droite.

Chez ce malade fragile le cortancyl en porte vraisemblablement une part de responsabilité malgré son association constante avec le rimifon. Sous l'effet du traitement triple, rimifon, P.A.S. et streptomycine on assiste à une chute brutale de la température et les images radiologiques sont actuellement en régression.

De plus à cette époque se constitue un tableau d'insuffisance cardiaque, si fréquent, comme nous le disions, au cours de la mala-

die de Waldenström, se manifestant par une dyspnée d'effort et surtout une dilatation de toutes les veines superficielles, en particulier au niveau des mains. La pression veineuse est le 30 septembre à 23 cm d'eau. Un électrocardiogramme montre des signes d'insuffisance cardiaque droite.

Enfin le 15 novembre apparaît un ictère fébrile avec anorexie complète. Des ictères ont déjà été décrits dans d'autres cas, soulignant des problèmes pathogéniques.

En fait il semble bien s'agir d'ictère par hépatite, tous ces malades subissant de fréquentes transfusions sanguines.

Les examens sont ici en sa faveur :

- urines : sels biliaires +
pigments biliaires +++
urobiline +++
- stercobilinogène = 20 mg/24 heures
au lieu de 40 à 200 milligrammes
témoignant d'une rétention biliaire,
les trans-anuriases hépatiques sont à
550 unités S.G.P.T.

Enfin l'évolution a confirmé ce diagnostic puisque l'ictère a régressé progressivement et a disparu à l'heure actuelle.

PRONOSTIC

La maladie de Waldenström a revêtu chez notre malade une forme dont l'évolution paraît grande, comparée à celle de la plupart des cas.

La thérapeutique par le cortancyl n'a amené qu'une amélioration transitoire. L'hépatomégalie reste considérable. Un syndrome d'insuffisance cardiaque droite s'est installée récemment. De plus, sur ce terrain particulièrement fragile, vient se greffer une infection tuberculeuse.

Le pronostic semble donc devoir être particulièrement réservé.

CONCLUSIONS

-:-

La maladie de Waldenström est de connaissance récente. Elle remonte à une quinzaine d'années. Maladie de système, elle pose des problèmes pathogéniques d'un grand intérêt.

Résultat d'un processus néoplasique pour les uns, inflammatoire pour les autres, les argumentations apportées n'ont pas encore réussi à trancher définitivement le débat.

De plus, c'est une maladie rare. Cent soixante dix cas en ont été décrits dans le monde, depuis que le diagnostic en est rendu possible.

Nous avons eu, pour notre part, l'occasion d'en étudier un dans le service du professeur de GENNES.

Il se révéla particulièrement intéressant par sa très importante hépatomégalie qui domine les autres symptômes.

Celle-ci ayant orienté les examens dans le sens d'une exploration hépatique, on découvre en fait un trouble important des protéines sanguines.

Différents diagnostics sont alors discutés. Mais les examens biologiques, anatomo-pathologiques et les arguments pathogéniques conduisent au diagnostic de maladie de Waldenström, cas d'ailleurs finalement remarquable par sa très grande richesse symptomatique, tant clinique que biologique. L'étude de l'hémostase et de la coagulation en a été particulièrement poussée.

—:—

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- Le praticien devant la maladie de
Waldenström
L. AUBERT, P. DETOLLE, J. LIARDET,
C. BRUN
"Press.Méd." 25 mai 1960 p.1015
- J. WALDENSTROM
Incipient myelomatosis or essential
hyperglobulinemia, with fibrinogeno-
penia, a new syndrom.
"Acta medica Scand.1944 - 117 -
216-246
- J. WALDENSTROM
Zwei interessante syndrome mit hyper-
globulinemia.
"Schweiz med. Wschr 1948 - 78 -
927-928
- Etude clinique et biologique d'un cas de
macroglobulinémie de Waldenström :
considération concernant les gamma-euglo-
bines et leur nature.
E. ARON, R. VARGUES
"Pres.med." 17 octobre 1959 p.1775
- Un cas de purpura hyperglobulinémique de
Waldenström - étude clinique et biologique
J.L.CHAPUIS, M.SIMON, R. DECHELOTTE
"Press.med." 30 avril 1960

- Les myélomes - La revue du Praticien -
1er juin 1959.
- La diathèse hémorragique de la macroglobulinémie de Waldenström.
"Le Sang" 1959 n°5 - p.477-486
- Macroglobulinémie de Waldenström
P. MICHON et F. STREIFF
Masson et Cie éditeur.
- Macroglobulinémie
J. WALDENSTROM
"Triangle" 1959 - 3 264-273
- La Dysglobulinémie maligne hémorragipare
Rev.Hémat. 1952 - 7 - 264-295
- Sur les formes hémorragiques du myélome
Rev.Hémat. 1952 - 7 - 296-305
- Les cirrhoses avec hyperprotidémie d'étiologie inconnue. Leurs rapports avec les dysprotéinémies de Waldenström.
R. CATTAN, R. CARASSO, P. VESIN,
P. BURTIN
Revue int.Hép. 1957 - 1 - 33-58
- Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenström
J. OLMER, M. MONGIN, R. MARATORE
"Pres.Méd." 1957 - 23 - 524-526
- Le rein de la Macroglobulinémie de Waldenström
"Press.Med." 24 juin 1959 p.1267
- Maladie de Waldenström et ulcération gastrique
R.CATTAN, P.VESIN, J.L.BONNET, M.HIVET
"Pres.med." 27 mai 1959 - p.1068.

- Hémostase et coagulation

C. RABY

Service édition information

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

